

第6回高齢者医薬品適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ  
(2018年12月25日、厚生労働省)

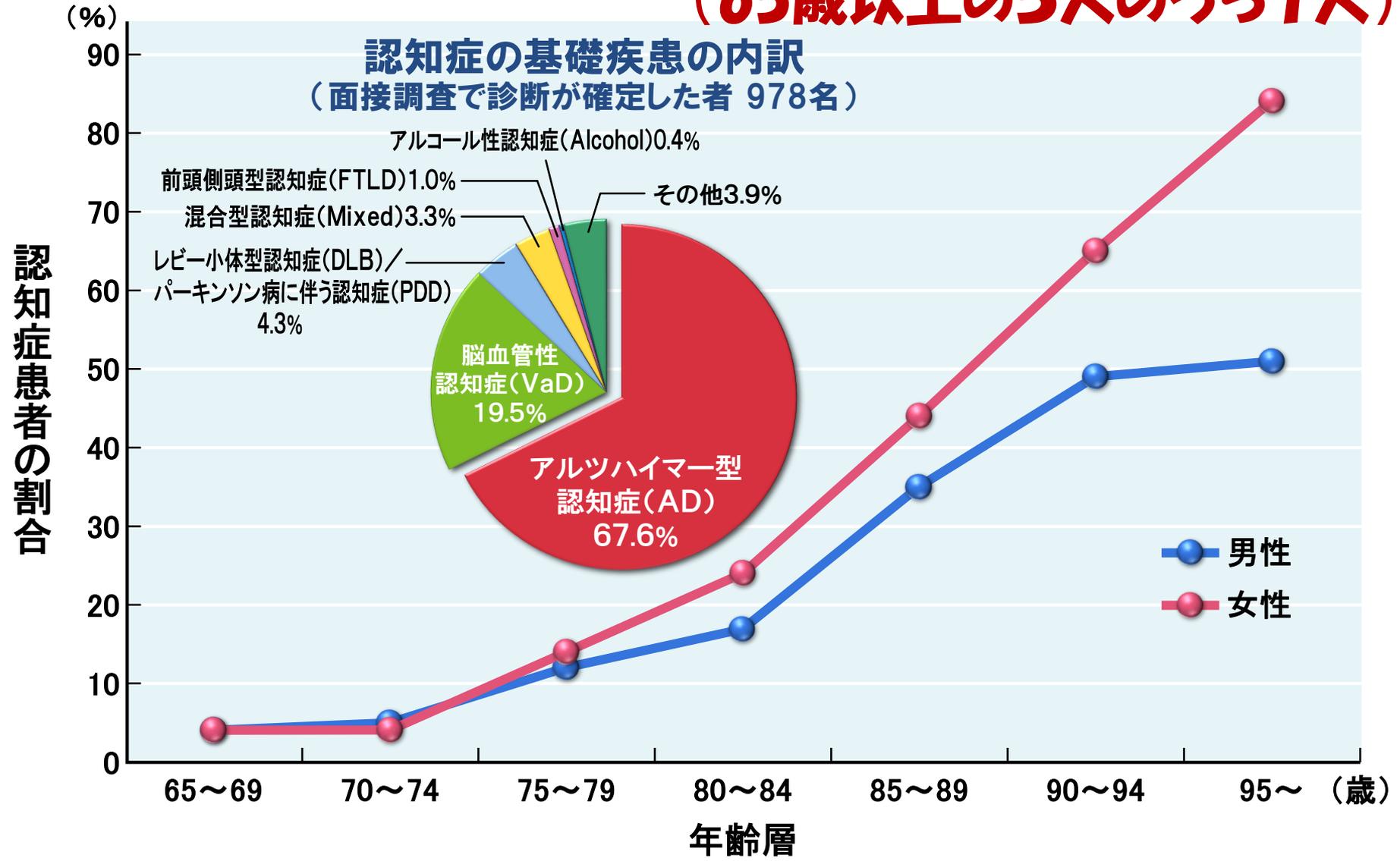
# 高齢者認知症の 薬物療法

東京医科大学 高齢総合医学分野(高齢診療科)

羽生 春夫

# 2012年の認知症高齢者数は、推計約462万人であった

→ 2025年には約700万人  
(65歳以上の5人のうち1人)



「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」(平成23年度~平成24年度)総合研究報告書

# 認知症の中核症状と周辺症状(BPSD)



# 認知症の治療

## 中核症状

薬物治療（抗認知症薬－AD, DLB）

非薬物治療

## BPSD（行動、心理症状）

薬物治療（非定型抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬など）

非薬物治療

# 中核症状に対する治療薬（抗認知症薬）

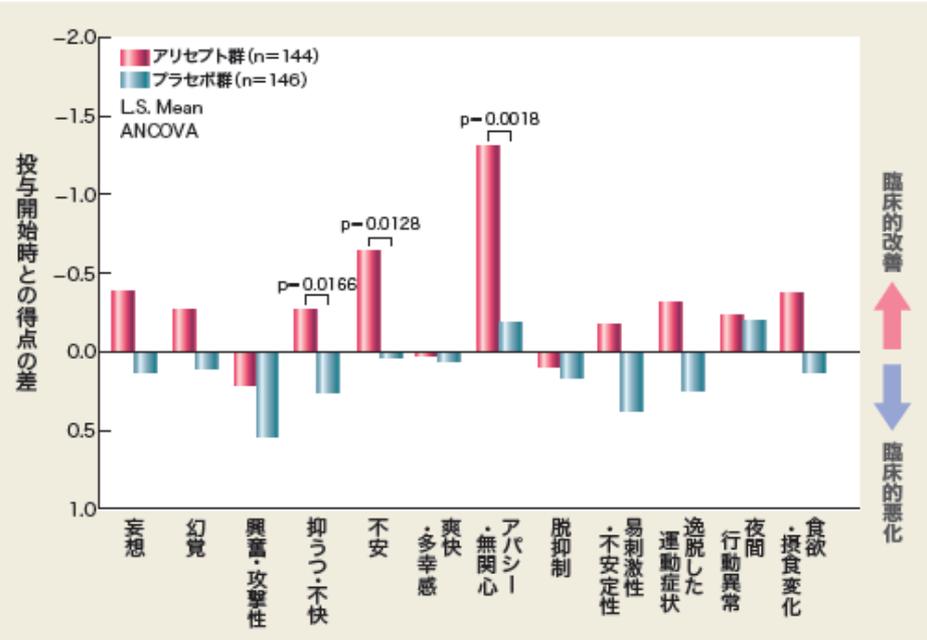
| 一般名<br>(製品名)        | ドネペジル<br>(アリセプト)                                 | ガランタミン<br>(レミニール)                                     | リバスチグミン<br>(イクセロンパッチ、<br>リバスタッチパッチ)                       | メマンチン<br>(メマリー)          |
|---------------------|--|---|---|--------------------------|
| 作用機序                | アセチルコリン<br>エステラーゼ阻害                              | アセチルコリン<br>エステラーゼ阻害<br>および<br><u>ニコチン受容体<br/>増強作用</u> | アセチルコリン<br>エステラーゼ阻害<br>および<br><u>ブチリルコリン<br/>エステラーゼ阻害</u> | NMDA受容体<br>アンタゴニスト       |
| アルツハイマー型<br>認知症の適応症 | <u>軽度から高度<br/>(DLBIに適応)</u>                      | 軽度および中等度  | 軽度および中等度  | <u>中等度から高度</u>           |
| 剤型                  | 錠剤、口腔内崩壊錠、<br>細粒剤、 <u>ゼリー剤</u><br><u>ドライシロップ</u> | 錠剤、口腔内崩壊錠、<br><u>経口服液剤</u>                            | <u>パッチ剤</u>   | 錠剤、口腔内崩壊錠                |
| 投与回数                | 1日1回   | <u>1日2回</u>   | 1日1回  | 1日1回<br><u>ChEIsと併用可</u> |

← コリンエステラーゼ阻害薬      神経保護薬 →

# アリセプト

抑うつ、不安、アパシー・無関心に有効

## NPIスコアの変化



### 対象

中等度～高度のアルツハイマー型認知症患者 290例 (アリセプト群144例、プラセボ群146例)

### 方法

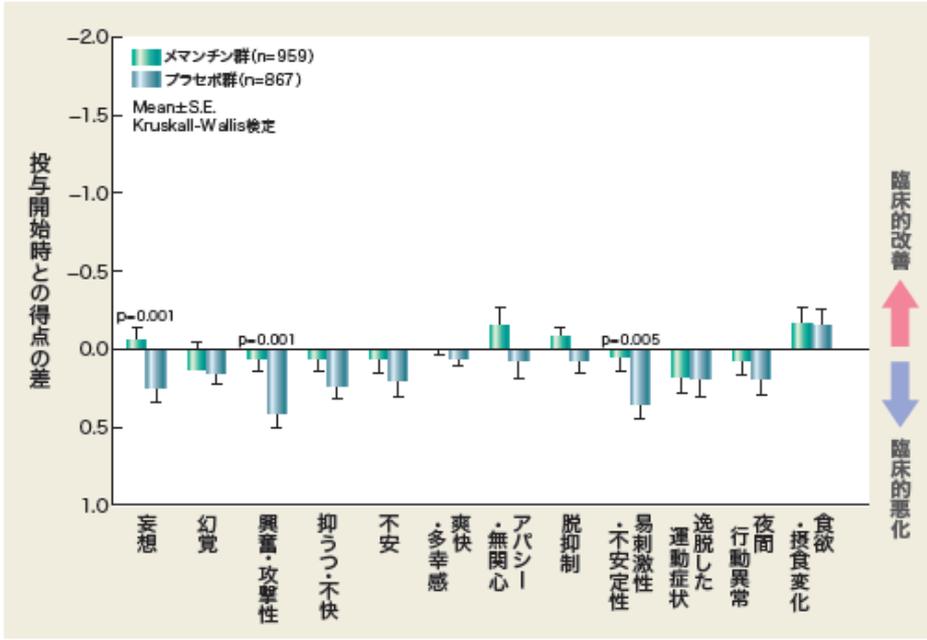
アリセプト5mg/日またはプラセボを1日1回24週間投与し、NPIスコアにより行動症状(BPSD)改善効果を測定した。アリセプトは5mg/日を28日間投与した後、医師の判断にて10mgに増量\*された。

Gauthier S et al: Int Psychogeriatr 2002 14(4): 389-404,

# メマリー

妄想、興奮・攻撃性、易刺激性に有効

## NPIスコアの変化



### 対象

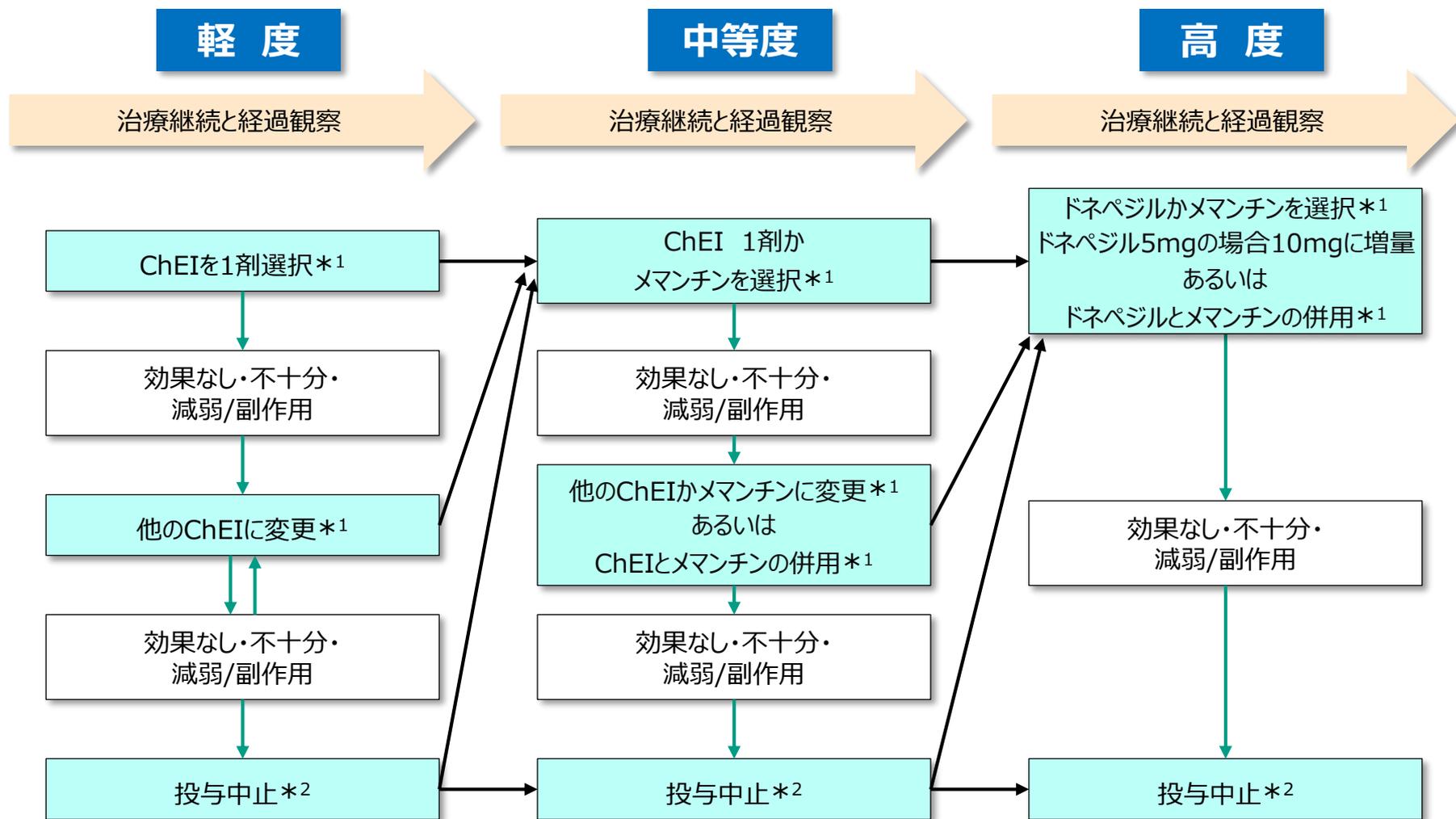
中等度～高度のアルツハイマー型認知症患者 (MMSE<20) 1,826例 (メマンチン群1,242例、プラセボ群1,069例)

### 方法

メマンチン20mg/日またはプラセボを24週間あるいは28週間投与した6つの二重盲検比較試験を統合解析し、NPIスコアにて精神神経症候を評価した。

Gauthier S et al: Int J Geriatr Psychiatry 2008;23(5):537-545,

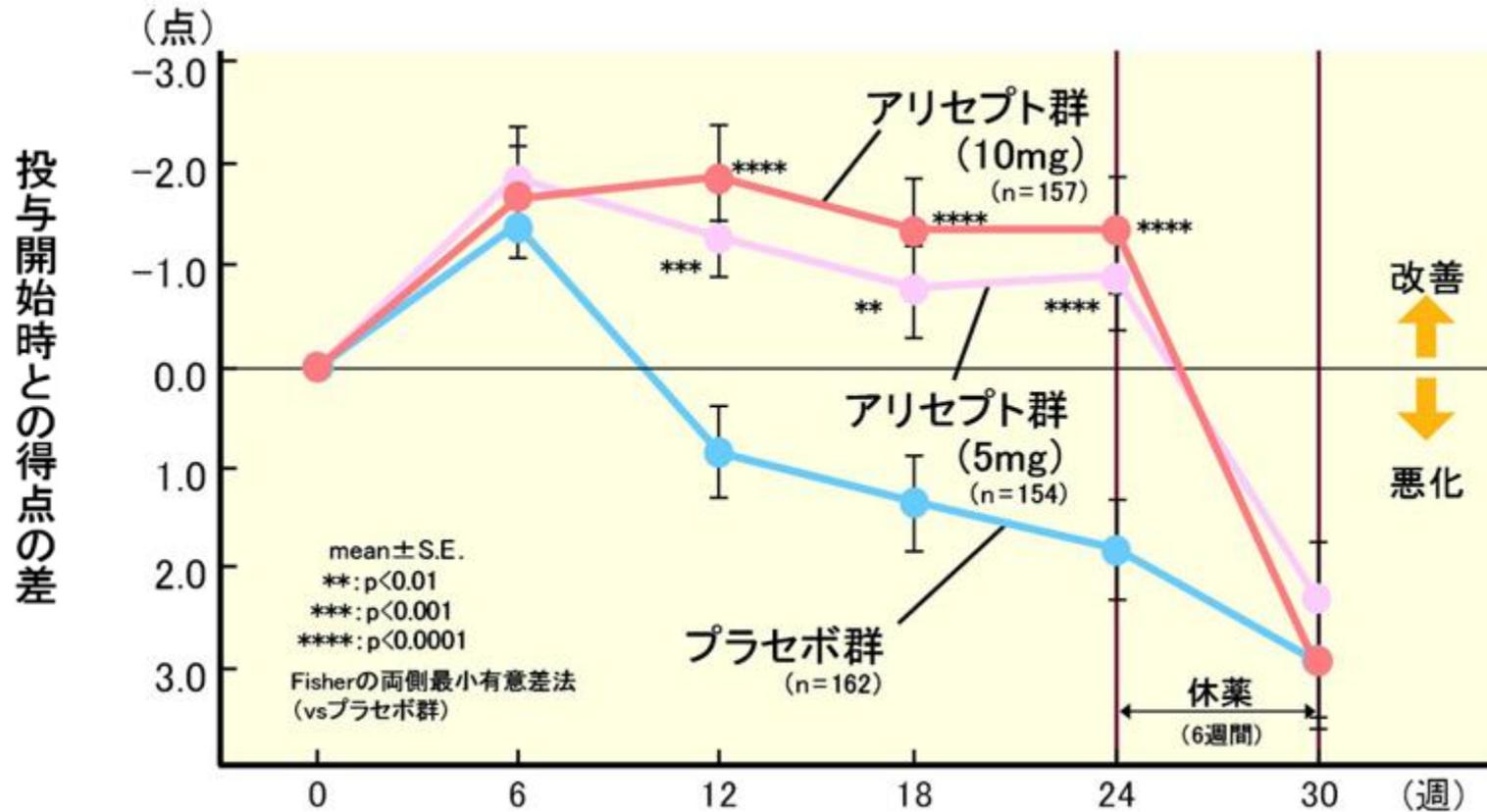
# Alzheimer型認知症 病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム



\*1 薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択.

\*2 急速に認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に.

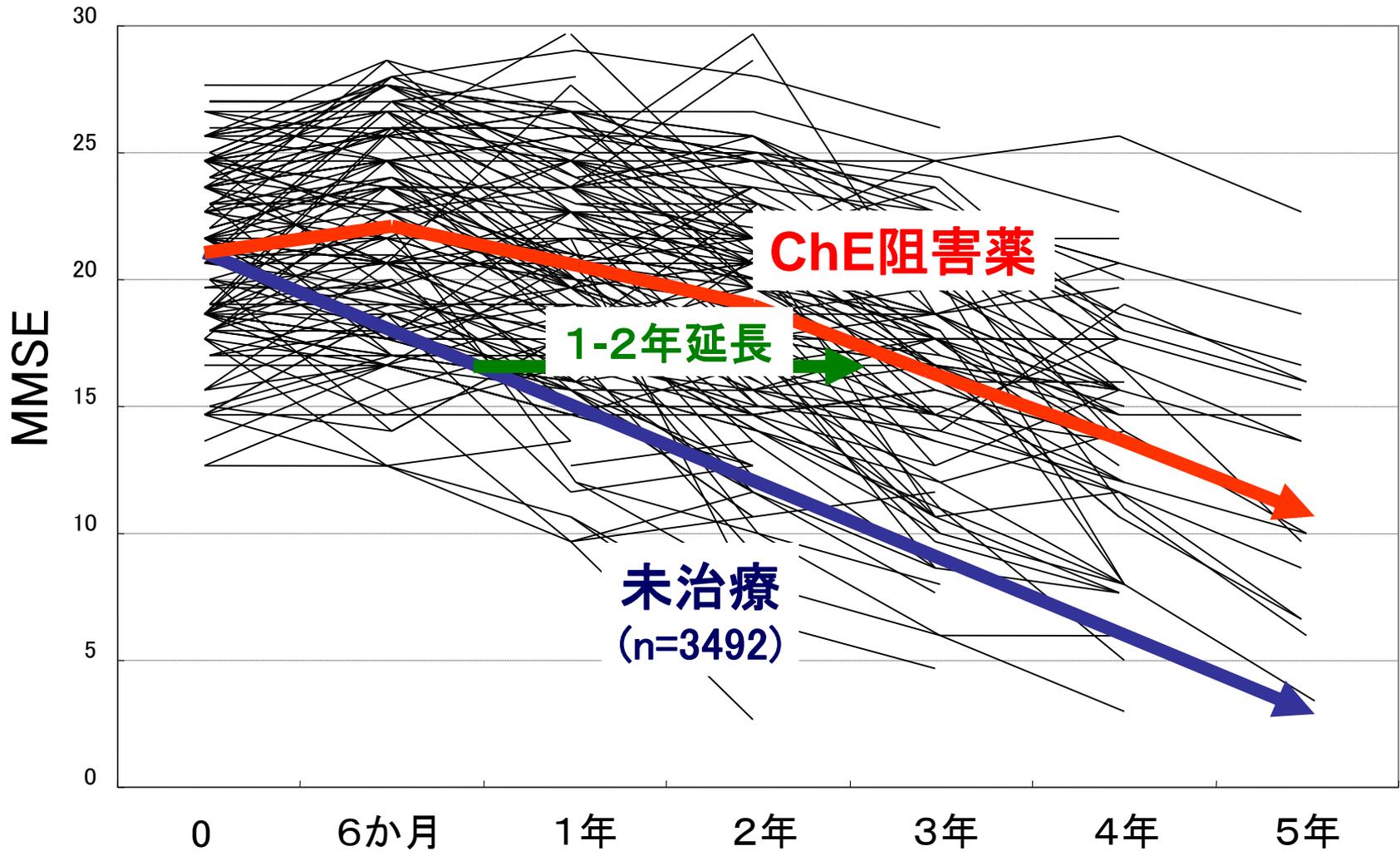
# 軽度から中等度AD患者に対するアリセプト(5mg、10mg)の効果 - ADAS-Cogの経時変化 -



| アリセプト群 | 評価時期 |     |     |     |     | (n 数) |
|--------|------|-----|-----|-----|-----|-------|
|        | 0    | 6   | 12  | 18  | 24  |       |
| [ 10mg | 151  | 136 | 125 | 112 | 105 | 100   |
| 5mg    | 153  | 144 | 141 | 135 | 130 |       |
| プラセボ群  | 154  | 143 | 137 | 133 | 132 |       |

# 治療後のMMSE変化

- 東京医大高齢診療科もの忘れ外来 (178例のAD) -



# 抗認知症薬の適正使用について

## - 現状の課題(私見) -

1. 対象疾患
2. 適正用量
3. 投与期間

## 1. 対象疾患 (AD/DLBに有効 → 保険適応)

(認知症の中でAD/DLBは約70数%程度)

1) 臨床診断されたADの約15～20%はアミロイド陰性

2) 複合病理が多い (AD + 脳梗塞など)

3) 有効例と無効例が存在する

4) BPSDの高度な症例にChE阻害薬は有害

(前頭側頭型認知症に対してChE阻害薬は禁忌)

5) 生理的健忘に対する効果はない

**正確な診断のもとに適切な治療がなされているか？**

## 2. 適正用量

少量投与の有効性は？（エビデンスはない）

効果判定をしているか？

CQ 3A-3

### 高齢の認知症者への薬物療法の注意点と原則は何か

#### 推奨

高齢認知症者では有害事象が生じやすい。①投与薬物は、その種類によっては若年者の1/2～1/4量といった少量で開始することを検討する、②薬効評価は短期間に行う、③服薬方法は簡略にする、④特有の有害事象に注意を払いながら多剤服用をできるだけ避ける、定期的に薬剤の種類、投与量、長期投与処方必要性を評価する、⑤家族、介護者、薬剤師などで服薬アドヒアランスを確認する。

1 B

### 3. 投与期間

(軽度から中等度(高度)に保険適応)

いつから投与し、いつまで続けるべきか？

1) MCIに対する効果？

(ADを背景としたMCIには有効？)

2) 重度認知症に対する効果？

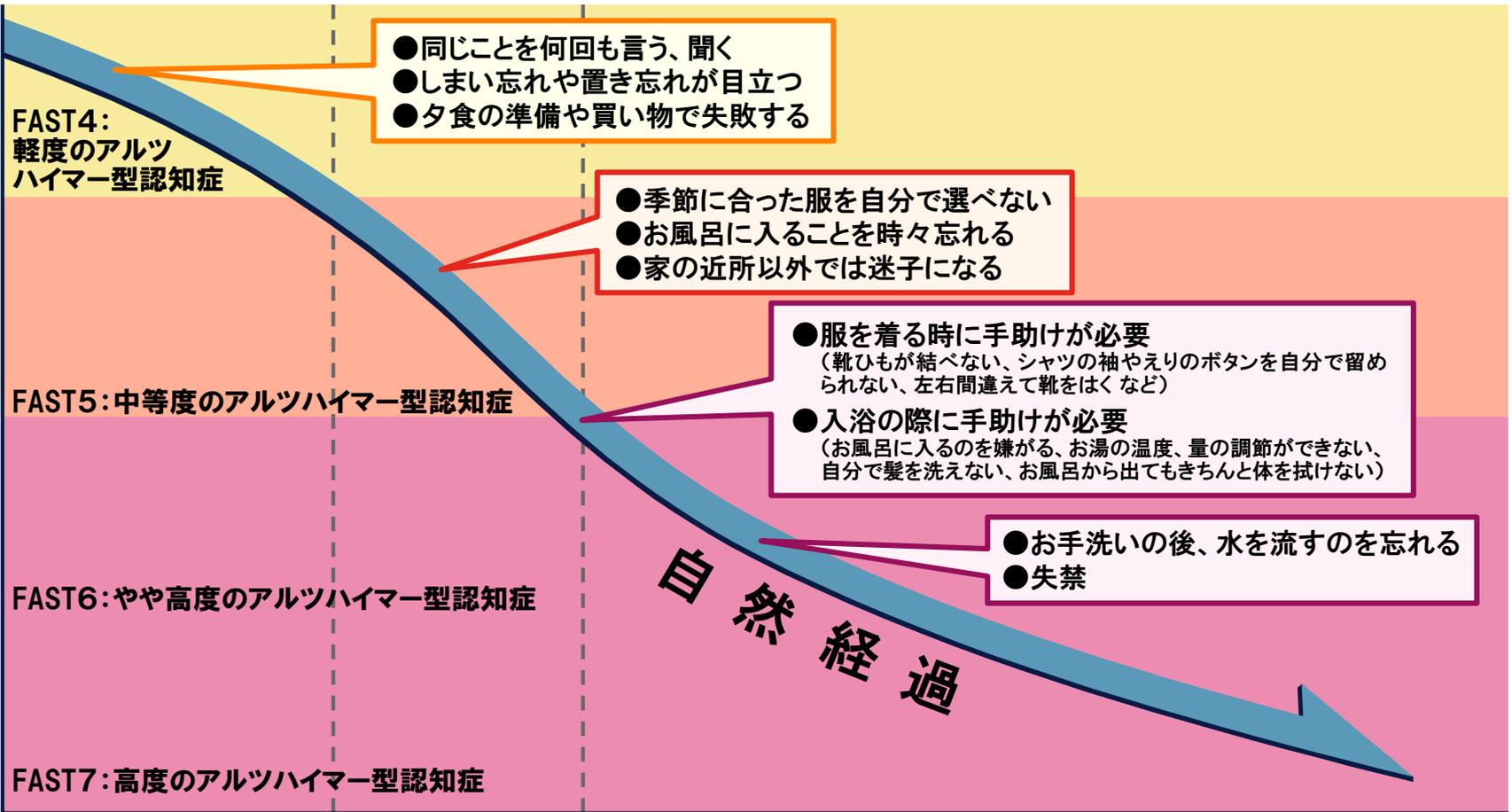
**漠然と継続投与されていないか？**

転倒・骨折 排尿障害

誤嚥・肺炎

摂食障害・低栄養

認知症症状の強さ



軽度AD  
2年間

中等度AD  
1.5年間

高度AD  
5年間

罹病期間

FAST: Functional Assessment Staging

# 高齢者の 安全な薬物療法 ガイドライン 2015

◇ 編集 ◇

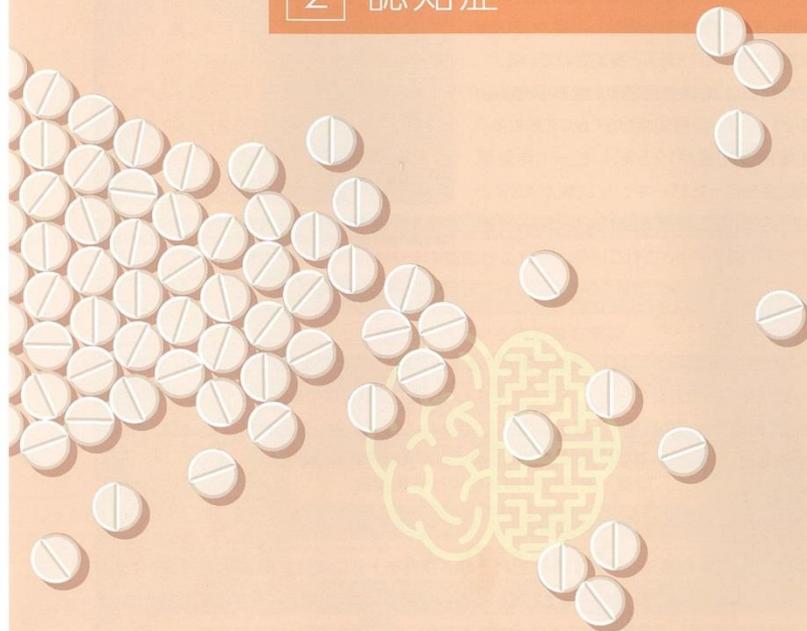
日本老年医学会

日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班



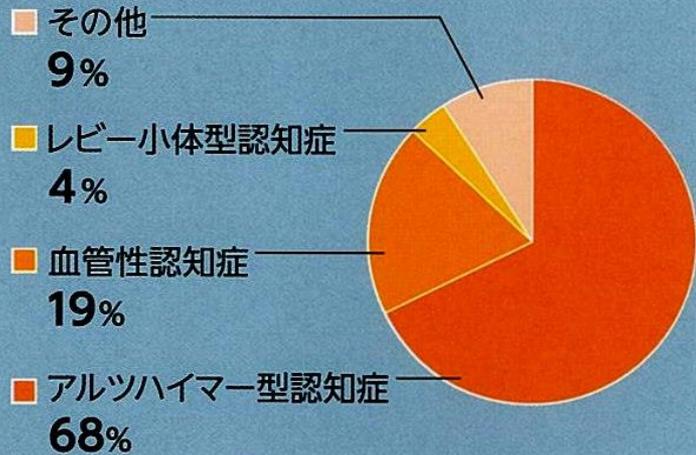
超高齢社会における  
かかりつけ医のための  
適正処方の手引き

2 認知症



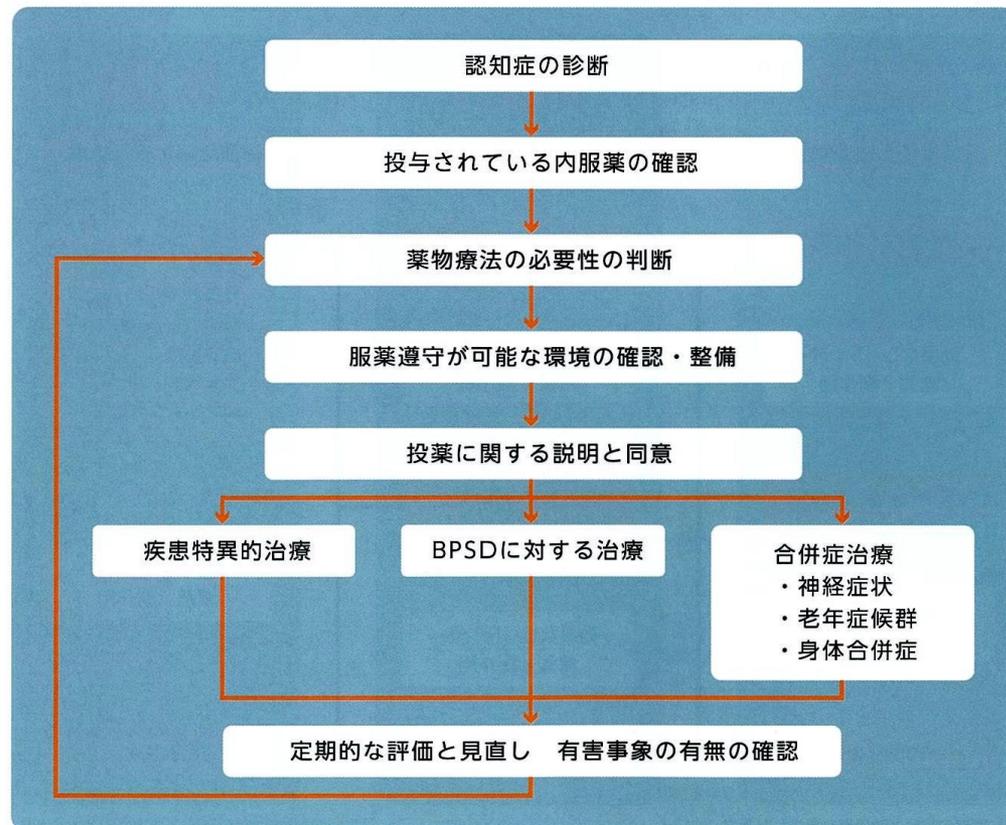
[作成]  日本医師会  
Japan Medical Association

[作成協力]  一般社団法人日本老年医学会  
The Japan Geriatrics Society



(厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業、「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応、平成23～平成24年度総合研究報告書;2013」を元に作成)

■ 認知症の薬物療法フローチャート

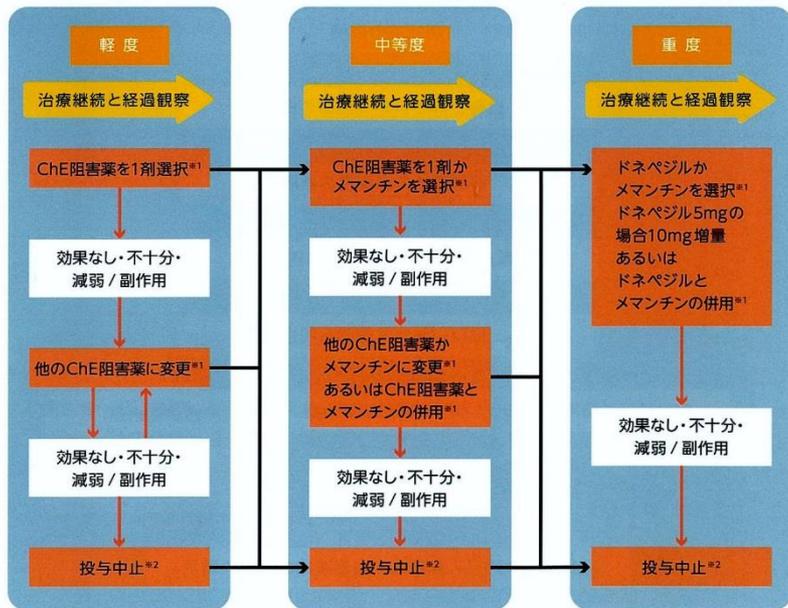


(「認知症疾患診療ガイドライン2017」より引用)

アルツハイマー型認知症においては、コリンエステラーゼ阻害薬（ChE阻害薬：ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン）やNメチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬（NMDA受容体拮抗薬：メマンチン塩酸塩）の使用が推奨される。レビー小体型認知症についてはChE阻害薬の使用が推奨される。ドネペジルの有効性・安全性がランダム比較試験で報告されChE阻害薬の保険適用が認められている。血管性認知症についてはChE阻害薬とNMDA受容体拮抗薬が有効であるというランダム比較試験の報告があるが、現時点で有効性の根拠は十分ではなく保険適用は認められていない。

薬物療法開始後は、臨床症状やMini-Mental State Examination、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）などの認知機能検査で有害事象と有効性を定期的に評価する。家族からは症状変化を聞き取り、それぞれの状態について適切なケアを指導する。

■ 病期別の治療薬選択のアルゴリズム



\*1 薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択  
\*2 急速に認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に

〔認知症疾患診療ガイドライン2017〕より引用）



■ アルツハイマー型認知症治療薬の特徴

| 薬剤          | ドネペジル                                 | ガランタミン                               | リバスチグミン   | メマンチン                                      |
|-------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| 分類          | ピペリジン系                                | アルカロイド系                              | カルバメート系   | アダマンタン誘導系                                  |
| 作用機序        | AChE阻害(※1)                            | AChE阻害<br>nAChR増強作用(※2)              | AChE阻害/<br>BuChE阻害(※3)  | NMDA<br>受容体拮抗                              |
| 適用          | ①軽～中等度5mg<br>②重度10mg                  | 軽～中等度24mg                            | 軽～中等度18mg   | 中等～重度20mg                                  |
| 用量          | ①3mg(2週)<br>→5mg<br>②5mg(1月)<br>→10mg | 8mg(1月)<br>→16mg(1月)<br>→24mg        | ①4.5mg(1月)<br>→9mg(1月)<br>→13.5mg(1月)<br>→18mg<br>②9mg(1月)<br>→18mg(1月) | 5mg(1週)<br>→10mg(1週)<br>→15mg(1週)<br>→20mg |
| 用法          | 1日1回                                  | 1日2回                                 | 1日1回  | パッチ剤<br>1日1回                               |
| 半減期(時間)     | 70～80                                 | 5～7                                  | 3.4   | 60～80                                      |
| 最高濃度到達(時間)  | 3～5                                   | 0.5～1                                | 8   | 1～7  |
| 代謝          | 肝臓<br>CYP3A4,<br>2D6                  | 肝臓<br>CYP2A6,<br>3A4                 | 非CYP  | 腎排泄  |
| 主な副作用(有害事象) | 消化器症状<br>(嘔気、食欲不振、<br>下痢など)、<br>徐脈など  | 消化器症状<br>(嘔気、食欲不振、<br>下痢など)、<br>徐脈など | 消化器症状<br>(嘔気、食欲不振、<br>下痢など)、<br>徐脈、皮膚症状<br>など                           | めまい、<br>傾眠など                               |

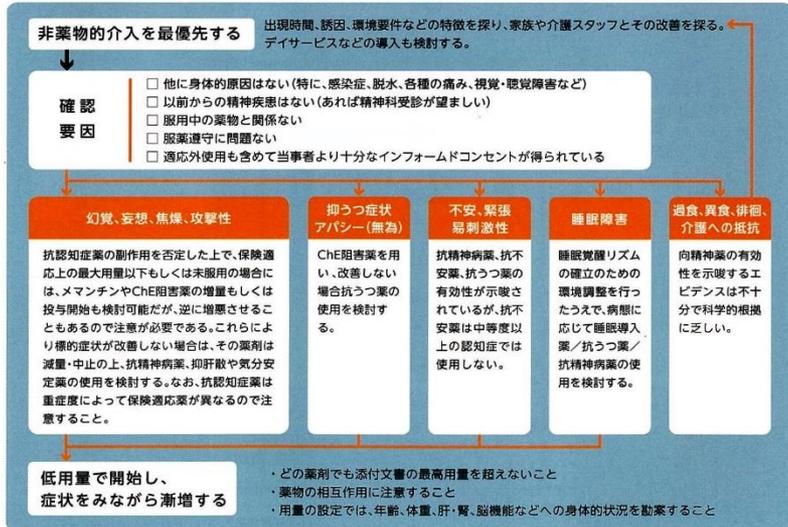
※1 アセチルコリンエステラーゼ阻害  
※2 ニコチン性アセチルコリン受容体  
※3 プリリルコリンエステラーゼ阻害

〔認知症疾患診療ガイドライン2017〕より引用・改変）

BPSDでは非薬物療法を優先的に行う。薬物投与は非薬物療法を十分に行った後で、必要と判断した場合に併用して行われるべきである。薬物投与を優先して行うべき例外的状況は、(1)大うつ病の状態(希死念慮の有無を問わない)ならびに双極性感情障害、(2)他者に危害を加える可能性のある幻覚および妄想、(3)自分自身や他者を害する可能性のある攻撃性の3つであるとする意見もある。BPSDにおいては薬物療法、非薬物療法いずれの場合も精神科との連携が望ましい。薬物療法を優先すべきかどうかは各患者の身体面、精神面の状態をよく把握し、精査・鑑別の上で判断すべきである。抗精神病薬を含む向精神薬の投与が必要と判断した場合は、薬物の効果と、転倒、骨折、誤嚥性肺炎、死亡リスク上昇などの不利益、および適応外使用であることを十分に説明する。向精神薬を使用した場合は継続的に効果と副作用を評価し、不利益が利益を上回ると考えられる場合は、薬物中止で精神症状が再燃する可能性に注意しつつ、薬物の減量中止を検討する。

BPSDに対して漢方薬の抑肝散が認知症の患者の興奮、攻撃性、幻覚、妄想などの陽性症状に有効として用いられる場合がある。本剤は甘草含有製剤であり低K血症に注意する。また、うつ、不安、悲哀、無動、食欲不振といった陰性症状には無効であるのみならず、症状を増悪させる場合があるので注意が必要である。

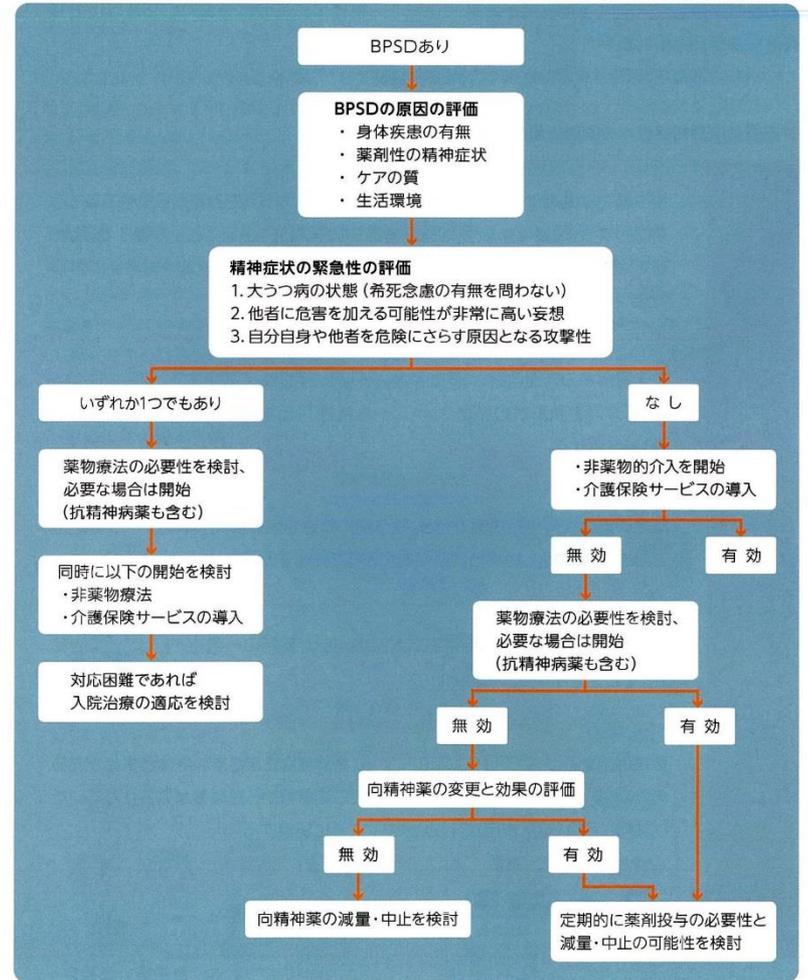
■ BPSD治療アルゴリズム



引用: かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン(第2版)平成27年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究」より一部抜粋 <http://www.mhiv.go.jp/file/06-SeisakuJouhou-12300000-Roukenkyoku/0000140619.pdf>

■ BPSDの治療方針に関するフローチャート

疾患特異的な治療は各症例ごとに適切な時期に開始する



(【認知症疾患診療ガイドライン2017】より引用)

# 4 高齢者の認知症者への薬剤使用の注意点

高齢者は複数の疾患に罹患している頻度が高く、症状は非典型となりやすく、症状や薬物反応性の個人差が大きい。このため多剤併用が長期化しやすい。有害事象の頻度も高く、75歳以上の15%に有害事象が認められる。

したがって高齢者認知症の薬物治療は次の点に注意しながら進める。

## ■ 高齢者の認知症者への薬剤使用の注意点

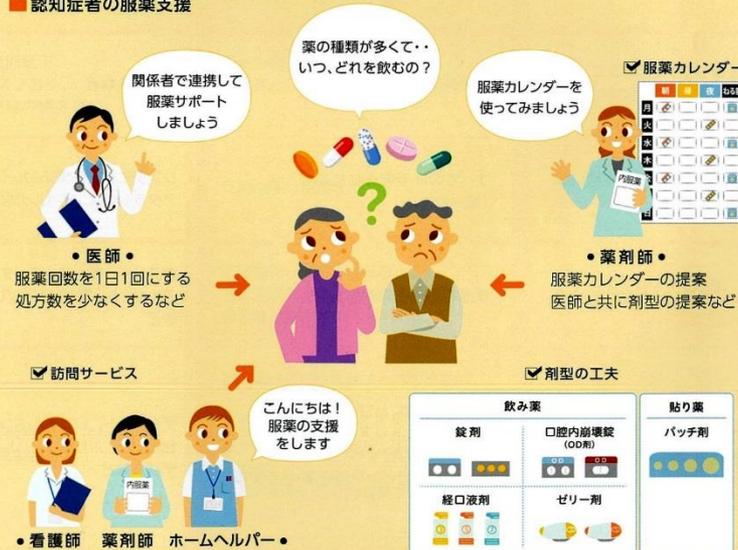
|   |  |
|---|--|
| 1 | 投与薬物は薬剤によって若年成人投与量の1/2~1/4の少量から投与することを検討する。増量は少量ずつとし、増量の間隔を長くすることも考慮する。高齢者では過剰量投与となりやすいため、最終的な投与量は肝機能や腎機能障害の有無や程度を勘案して決める。 |
| 2 | 生活習慣病の管理目標は、認知機能、ADL等を勘案して設定する。糖尿病については「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」（日本糖尿病学会、日本老年医学会）を参照する。  |
| 3 | 薬物評価は投与後短期間で行う。投与前に効果判定の所見や検査データを定めておき、効果の乏しい場合はとくに短期間で評価する。   |
| 4 | 服薬方法を単純化する。服薬回数を減らしたり、薬剤の一包化を行うことで服薬アドヒアランスの向上を図る。   |
| 5 | 多剤併用を避け、処方方はシンプルにする。高齢者はさまざまな身体合併症があるので、可能な限り多剤投与を避ける。複数の診療科から類似薬が処方されていたり、有害な薬物相互作用が発現しやすいことに留意する。                        |
| 6 | 家族、介護者、薬剤師などで服薬アドヒアランスを確認する。   |



## 認知症の薬物治療のアドヒアランス

認知症者は、近時記憶障害のため病初期から薬剤管理能力は低下し、飲み忘れや飲み間違いが多くなる。病識も低下するため服薬を中断してしまうこともある。したがって余っている薬を本人に確認する、外来へ持参させる、家族からの情報を確認するなど服薬状況を定期的に把握することが重要である。服薬回数を1日1回にする、処方数を少なくする、一包化する、服薬カレンダーを利用するなどの工夫が有用である。独居高齢者では訪問サービス（薬剤師、看護師、ホームヘルパー）などの利用や、家族と医療・介護チームの連携がアドヒアランスの向上につながる。また嚥下障害などにより服薬が困難となってきた場合には、口腔内崩壊錠、ゼリー剤、経口服液剤、パッチ剤などの剤型を試みることもできる。服薬拒否の患者にも剤型の変更によって対応できる場合があるが、妄想や興奮などに伴って服薬拒否となっている場合には、非薬物、薬物療法によるBPSDのコントロールを優先しなければならない。認知症者の服薬拒否には様々な要因があるため、それぞれの原因に応じて家族を含めた医療・介護従事者のチームによる服薬サポートが大切である。

## ■ 認知症者の服薬支援



高齢者で認知機能障害が疑われる場合、疾患の症状ととらえる前に薬物の有害事象が合併している可能性を検討することが重要である。薬物の有害事象としての認知機能障害はさまざまな状態や症状として把握される。しかし軽微な認知機能低下は把握されにくく、関連しうる要因が複数ある場合には薬物の影響を判断することが難しくなる。臨床的には(1)注意力低下が目立つ、(2)薬物使用と時間的

#### ■ 高齢の患者に認知機能障害を生じさせやすい特に慎重な投与を要する薬物のリスト

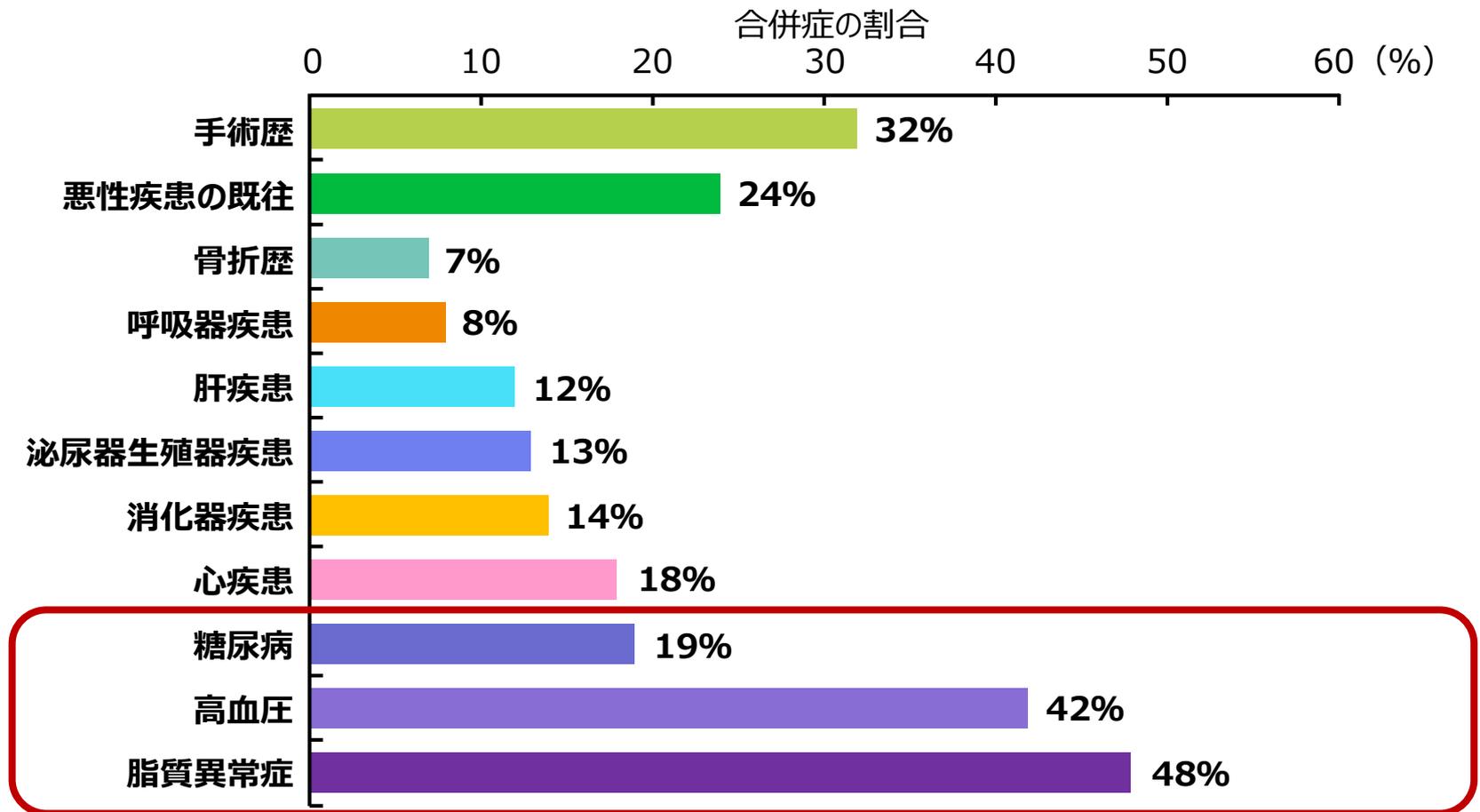
| 薬物<br>(クラスまたは一般名)                    | 代表的な一般名<br>(すべて該当の場合は無記載)  | 代表的な商品名   | 主な副作用・理由                                    | 推奨される使用法   | エビデンスの質と<br>推奨度    |
|--------------------------------------|--|---|---|--|--------------------|
| 三環系抗うつ薬                              | アミトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミンなどすべての三環系抗うつ薬                                 | トリプタノール、アナフラニール、トフラニールなど                        | 認知機能低下、せん妄、便秘、<br>口腔乾燥、起立性低血圧、<br>排尿病状悪化、尿閉 | 可能な限り使用を控える  | エビデンスの質；高<br>推奨度；強 |
| パーキンソン病治療薬<br>(抗コリン薬)                | トリヘキシフェニジル、ピペリデン   | アーテン、アキネトンなど                                    | 認知機能低下、せん妄、過鎮静、<br>口腔乾燥、便秘、排尿症状悪化、尿閉        | 可能な限り使用を控える。<br>代替薬：L-ドパ   | エビデンスの質；中<br>推奨度；強 |
| オキシブチニン<br>(経口)                      | オキシブチニン  | ポラキスなど  | 尿閉、認知機能低下、<br>せん妄のリスクあり。<br>口腔乾燥、便秘の頻度高い    | 可能な限り使用しない。<br>代替薬として他のムスカリン受容体拮抗薬   | エビデンスの質；高<br>推奨度；強 |
| ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬<br>(第一世代) | すべてのH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬<br>(第一世代)                                  | レスタミン、タベジール、ポララミン、<br>アタラックス、ヒベルナなど             | 認知機能低下、せん妄のリスク、<br>口腔乾燥、便秘                  | 可能な限り使用を控える  | エビデンスの質；中<br>推奨度；強 |
| ヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬           | すべてのH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬  | ガスター、ザンタック、タガメット、<br>アルタット、アシノン、プロテカジン<br>など    | 認知機能低下、せん妄のリスク                              | 可能な限り使用を控える。<br>特に入院患者や腎機能低下患者では<br>必要最小限の使用にとどめる。   | エビデンスの質；中<br>推奨度；強 |
| ベンゾジアゼピン系<br>睡眠薬・抗不安薬                | フルラゼパム、ハロキサゾラム、<br>ジアゼパム、トリアゾラム、<br>エチゾラムなどすべての<br>ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬 | ダルメート、レンドルミン、ソメリン、<br>セルシン、ホリゾン、ハルシオン、<br>デパスなど | 過鎮静、認知機能低下、せん妄、<br>転倒・骨折、運動機能低下             | 長時間作用型は使用するべきでない。<br>トリアゾラムは健忘のリスクがあり使用する<br>べきでない。<br>ほかのベンゾジアゼピン系も可能な限り使用を<br>控える。<br>使用する場合最低必要量をできるだけ短期間使<br>用に限る。 | エビデンスの質；高<br>推奨度；強 |

に関連が疑われる認知機能障害の経時的変化がみられる、(3)せん妄に類似した症状を呈する場合がある、(4)薬物中止により認知機能障害が改善する、(5)薬物の過剰投与により認知機能障害が悪化することが気づきのポイントとして挙げられている。認知機能を悪化させる可能性がある薬剤は抗コリン作用を有する薬剤、ヒスタミン受容体拮抗薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬などである。詳細は以下の表を参照いただきたい。



(「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」より引用)

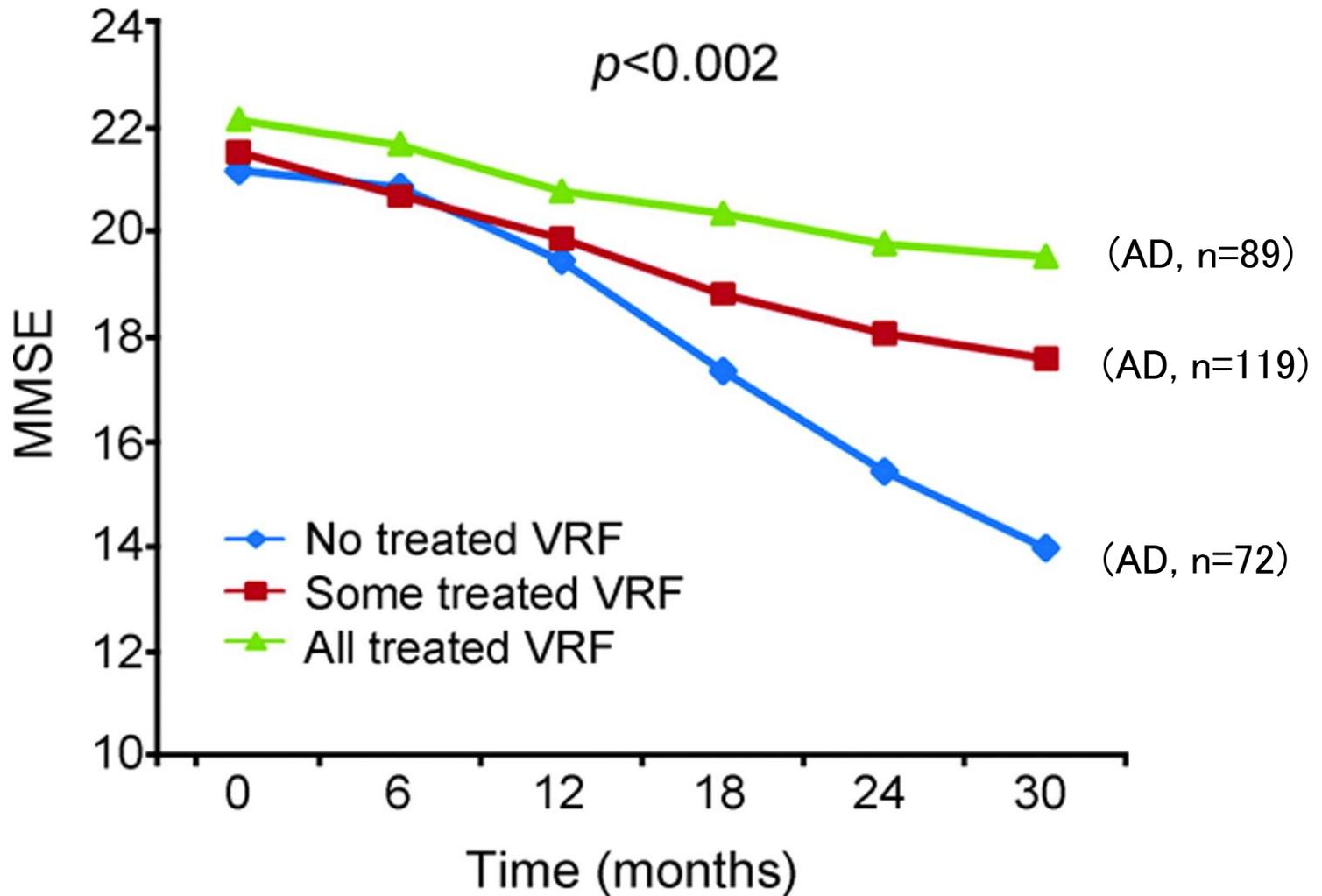
# アルツハイマー型認知症者の合併症



**対象** 2005年7月～2006年5月において東京医科大学病院高齢診療科物忘れ外来に通院中の連続症例173例のうち、NINCDS/ADRDA作成の診断基準に基づき判定されたアルツハイマー型認知症患者113例

**方法** 合併症及び合併症の既往を調査した。

# Vascular risk factor (HT, DM, HLなど)の治療と 認知症の進行



# 高齢者認知症の病態学的特徴を考慮した治療

- 1) 高齢の認知症者は**多病**である
- 2) 高齢の認知症者は**複合病理**を特徴とする
- 3) 高齢者は**有害事象**の発現頻度が多い

高齢の認知症でも正確な診断に基づいた適正な抗認知症薬の使用は有効である

高齢の“認知症”を診るのではなく、認知症をもった“高齢者”を診るべきである